

Neonatal Sepsiste Prognoz Belirlenmesi

Ünsal GÜNAY*

ÖZET

Bilindiği gibi neonatal sepsiste nötrofillerde toksik granülasyon ve vakuolizasyon gibi morfolojik değişiklikler, yüksek band sayısı ve yüksek band/parçalı oranı ve düşük trombosit sayısı sıklıkla görülmektedir. Bu değişikliklerin hastalığın erken tanısında yararlı birer test olarak kullanılabileceği daha önce yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada bazı klinik verilerle birlikte yukarıdaki testlerin tedavi süresinde tekrarlanması durumunda, prognoz belirlenmesinde yararlı olup olmayacağı araştırılmak istedik. Bu amaçla kliniğimizde neonatal sepsis ön tanısı ile yatan hastalarda yatışlarının 1, 3, 5, 7, 10 ve 15'inci günlerinde bu 5-testin tümü tekrarlandı ve her pozitif test için 1 puan verildi. Çalışma süresi içinde 91 olgunun tanılarını kan kültürü sonuçlarıyla kanıtlandı. Bu hastalarımızdan iyileşen 69'una Grup I ve ölen 22 olguya da Grup II adı verildi. Bu gruplar bazı klinik bulgular ve yukarıda adı geçen test pozitifliği ortalama puanları yönünden karşılaştırıldı. Araştırma grupları arasında gestasyonel yaş, cins ve ağırlık yönünden anlamlı bir fark yoktu. Semptomların başlama yaşı karşılaştırıldığında Grup II'de ortalama yaş 4.0 ± 5.8 gün bulunurken, Grup I'de 9.6 ± 9.2 gün bulundu. Erken sepsis (septomların hayatın ilk 72 saati içinde başlaması) görülme oranı Grup II'de % 72.7 bulunurken, Grup I'de % 39.1 bulundu. Test pozitiflik puanları da Grup II'de tüm ölçümlerde ortalama 2'nin üzerindeyken, Grup I'de 2'nin altındaydı. Bu farklılıkların tümü istatistiksel yönden anlamlıydı. Bu bulgularla neonatal sepsiste hastalık belirtilerinin ilk 72 saat içinde başlaması ve yukarıda adı geçen testlerden 2 veya daha fazlasının pozitif alması kötü prognoza işaret etmektedir. Bu gibi hastalar daha yakın izlemeye alınmalıdır.

SUMMARY

Determination of Prognosis in Neonatal Sepsis

It is well known that morphological changes in neutrophils such as toxic granulation and vacuoluzation and increased band counts and band/granulocyte ratio and decreased platelet counts can be seen in neonatal sepsis. These have been shown to be valuable tests in early diagnosis of the disease. This study has been planned to investigate whether or not these tests and some clinical parameters are of

* Doç. Dr.; Ü.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

some value in the determination of prognosis if they are done during the treatment period. For this purpose, all of these 5 tests have been repeated on 1, 3, 5, 7, 10 and 15th day of hospitalization in all the cases of suspected neonatal sepsis. Within the study period 91 patient's diagnosis have been confirmed with positive blood cultures. Sixty nine of these patients who survived were considered Group I and 22 who died were considered Group II. Both group's some clinical parameters and above mentioned test scores were compared. As far as gestational age, sex and weight concerned there were no significant differences. Age of the patients at the beginning of symptoms in Group II Was 4.0 ± 5.8 days and in Group I it was 9.6 ± 9.2 days. Early sepsis (The Cases in Whom Symptoms Begin Within 72 Hours of Life) were seen in 72.7 % of Group II and 39.1 % of Group I cases. Mean test scores were above 2 in Group II and below 2 in Group I. All of above mentioned differences were statistically significant. With these findings it was concluded that if the symptoms begin within 72 hours of life and 2 or more positive results in above mentioned tests should be considered bad prognostic signs in neonatal sepsis. These patients should be watched more closely.

Bilindiği gibi neonatal sepsiste nötrofillerde normalden yüksek oranda toksik granülasyon ve vakuolüstasyon gibi dejeneratif değişiklikler, yüksek band sayısı ve band/parçalı oranı gibi sola kayma bulguları ve düşük trombosit sayısı sıklıkla görülmektedir¹⁻¹⁵. Bu değişikliklerin hastalığın ön tanısında yararlı birer test olabileceği daha önce yapılan araştırmalarda gösterilmiştir^{1-4,6-15}. Biz de kliniğimizde yapmış olduğumuz bir araştırmada çeşitli ön tanı testlerini kıyaslamış ve bunlar arasında yukarıda adı geçen testlerin duyarlılığının % 50'nin üzerinde olduğunu ve en az bir tanesinin pozitif bulunmasının neonatal sepsis ön tanısına güçlülük kazandırabileceği kanısına varmıştık¹.

Bu çalışmada bazı klinik verilerle birlikte adı geçen testlerin tedavi süresi içinde tekrarlanması durumunda prognoz belirlenmesinde yararlı olup olamayacağını araştırmak istedik.

MATERYAL VE METOD

Bu araştırma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine 1 Mart 1986 tarihinden, 29 Şubat 1988 tarihine kadar geçen süre içinde neonatal sepsis ön tanısı ile yatan hastalarda yapıldı. Bunun için daha önce çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilen klinik ve laboratuvar ön tanı kriterleri kullanıldı^{5,14-20}.

Yardımcı laboratuvar testleri olarak da nötrofillerde toksik granülasyon ve vakuolüstasyon, absölu band sayısı, band/parçalı oranı ve trombosit sayısı yapıldı.

Bunlardan en az bir tanesinin pozitifliği neonatal sepsis tanısı için destekleyici olarak kabul edildi^{1,3,4,6-9,12}. Bu testler tüm hastalarda sabah 9-11 saatleri arasında alındı.

Ayrıca bu klinik ve laboratuvar bulguları ile neonatal sepsis ön tanısı alan hastalardan, yoğun antibiyotik tedavisine başlamadan önce, iki ayrı kan kültürü alındı. Neonatal sepsis tanısı kan kültüründe üreme olan hastalarda kesinlik kazanacağından üreme olmayan 228 hasta çalışma dışı bırakıldı. Araştırma süresi içinde 91 olgunun tanısı kesinleşti ve bunlardan iyileşen 69 olguya Grup I ve ölen 22 olguya da Grup II adı verildi. Bu iki grup yaş, cins ve ağırlıkları yönünden ve test pozitiflik ortalamaları yönünden kıyaslandı.

Adı geçen laboratuvar testlerinin yapılması için gerekli olan lökosit sayımı ve periferik kan yayma preparatı ve trombosit sayımı için standart metodlar kullanıldı^{7,13,21}. Toksik granülasyon ve vakuolizasyon oranlarının belirlenmesi için 100 adet nötrofil lökosit sitoplazmalarındaki toksik granülasyon ve vakuolizasyon varlığı yönünden incelendi. Bu dejeneratif değişiklikleri gösterenlerin normal lökositlere göre yüzde oranları belirlendi. Absolu band sayısının hesaplanması için periferik yayma preparatlarında nötrofillerin band formlarının yüzde oranı belirlendi ve total lökosit sayısı ile çarpıldı ve böylece mm³'deki band sayısı elde edildi. Band/parçalı oranı absolu band sayısının, absolu parçalı sayısına bölünmesi ile bulundu. Sözüne etmiş olduğumuz bu 5 testin pozitif ve negatifliği evvelce kliniğimizde 32 normal yenidoğanda belirlenen ortalama sonuçların 2 standart sapma dışında olmasına göre tayin edildi (Tablo: I). Bunlara göre her hastada adı geçen 5 testten pozitif olanlar belirlendi. Her pozitif test için 1 puan verildi. Böylece her hastanın 1, 3, 5, 7, 10 ve 15'inci günlerde almış oldukları ortalama puanlar elde edildi. Grup I ve Grup II bu ortalama puanlar yönünden karşılaştırıldı.

Tablo: I
32 Sağlıklı Yenidoğanda Belirlenen Nötrofil Morfolojik Değişiklikleri ve Trombosit Sayısı¹

	x		SD
Absolu Band Sayısı (x 1/mm ³)	414	±	283
Band/Granülosit	0.081	±	0.042
Toksik Granülasyon (%)	5.1	±	2.5
Vakuolizasyon (%)	2.7	±	1.6
Trombosit (x 10 ³ /m ³)	240.1	±	54.3

x : Aritmetik Ortalama

SD: Standart Sapma

BULGULAR

Tablo II'de Grup I'deki iyileşen 69 hasta ile Grup II'deki ölen 22 hastanın yaş, cins ve ağırlık yönünden karşılaştırılması görülmektedir. Grup I'deki hastalarımızın erkek/kız oranı 41/28 = 1.4 bulunurken, Grup II'deki hastalarda bu oran 16/6 = 2.6 olarak bulunmuştur. Diğer bir deyişle Grup I'deki hastalarımızın % 59.5'u erkek ve % 40.5'u kız, Grup II'deki hastalarımızın % 72.7'si erkek ve % 27.3'ü kız idi. Bu farklılık anlamlı bulunmamıştır. Ağırlık yönünden grup I'deki hastalarımızın ortalama ağırlığı 3042 ± 745 gram bulunurken, Grup II'de 2765 ± 812 gram bulunmuştur. Bu farklılık da anlamlı değildi. Gestasyonel yaş yönünden Grup I hastalarımızın gestasyonel yaşları 38.7 ± 2.6 hafta bulunurken, Grup II hastalarımızda 38.0 ± 3.6 hafta bulunmuştur. Farklılık anlamlı bulunmamıştır. Araştırma gruplarımızda semptomların başlama yaşları karşılaştırıldığında, Grup I'in ortalama yaşı 9.6 ± 9.2 gün, Grup II'nin 4.0 ± 5.8 gün bulunmuş ve farklılık anlamlı bulunmuştur (p < 0.005). İlk 72 saatte semptomları başlayan neonatal sepsise erken başlayan sepsis dersek⁵, Grup I'deki hastalarımızın % 39.1'inde erken sepsis görülürken, Grup II'de bu oran % 72.7 olarak belirlenmiştir. Bu farklılık anlamlı bulunmuştur (p < 0.02).

Tablo: II
Araştırma Gruplarının Yaş, Cins, Ağırlık ve Erken Sepsis Görülme Oranlarının Karşılaştırması

	Grup I	Grup II	t	p
n	69	22		
Cins:				
Erkek (%)	59.5	72.7	1.11	N.S.
Kız (%)	40.5	27.3	0.59	N.S.
Gestasyon Yaşları (Hafta) (x ± SD)	38.7 ± 2.6	38.04 ± 3.6	0.90	N.S.
Doğum Ağırlıkları (g) (x ± SD)	3042 ± 745	2765 ± 812	1.42	N.S.
Semptomların Başl. Yaşı (gün) (x ± SD)	9.6 ± 9.2	4.0 ± 5.8	3.28	< 0.005
Erken Sepsisli Olgu Oranı (%)	39.1	72.7	2.70	< 0.02

n: Olgu sayısı

Tablo III'de Grup I ve Grup II'nin 1, 3, 5, 7, 10 ve 15'inci günlerdeki ortalama test pozitifliği puanlarının karşılaştırması görülmektedir. Buna göre 1. günde Grup I'de ortalama puan 1.3 ± 1.2 bulunurken, Grup II'de 2.2 ± 1.5 olarak belirlenmiş ve farklılık anlamlı bulunmuştur. Üçüncü günde Grup I'de ortalama 1.3 ± 1.3 ve Grup II'de 2.5 ± 0.9 bulunmuş, bu farklılık da anlamlı çıkmıştır. Beşinci gün bulguları ise Grup I'de 1.2 ± 1.3 olarak belirlenirken, Grup II'de 2.5 ± 1.0 bulunmuş ve farklılık anlamlı bulunmuştur. Yedinci günde ise Grup I'de 1.1 ± 1.3 bulunurken, Grup II'de 3.1 ± 1.3 bulunmuştur, farklılık anlamlı bulunmuştur.

Tablo: III
Araştırma Gruplarında 1, 3, 5, 7, 10 ve 15'inci Günlerdeki Ortalama Puanlarının Karşılaştırılması

	1. Gün	3. Gün	5. Gün	7. Gün	10. Gün	15. Gün
Grup I*	1.3 ± 1.2	1.3 ± 1.3	1.2 ± 1.3	1.1 ± 1.3	1.4 ± 1.6	1.1 ± 1.2
n	69	69	63	61	42	30
Grup II**	2.2 ± 1.5	2.5 ± 0.9	2.5 ± 1.0	3.1 ± 1.3	3.8 ± 1.6	3.5 ± 0.7
n	22	19	14	10	8	6
t	2.48	4.18	3.73	4.14	3.68	6.19
p	< 0.02	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

* Bu grupta 5, 7, 10 ve 15'inci günlerde çeşitli nedenlerden testleri yapılamayan ve taburcu olan hastalar nedeniyle sırasıyla 63, 61, 42 ve 30 olgunun ortalamaları alınmıştır.

** Bu grupta 3, 5, 7, 10 ve 15'inci günlerde ölen hastalar nedeniyle sırasıyla 19, 14, 10, 8 ve 6 olgunun ortalamaları alınmıştır.

Onuncu günde Grup I'de 1.4 ± 1.6 , Grup II'de 3.8 ± 1.6 bulunmuştur, farklılık anlamlı bulunmuştur. Onbeşinci gün bulguları ise Grup I'de 1.1 ± 1.2 bulunurken, Grup II'de 3.5 ± 0.7 bulunmuştur. Bu farklılık da anlamlı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Neonatal sepsis gibi mortalitesi yüksek bir hastalıkta, erken ve etkili bir antibiyotik tedavisinin ölüm oranını düşürmedeki yeri tartışılmaz. Ancak bazı olgularda, etkenin uygulanan tedaviye dirençli olması durumunda, zaman kaybının önlenmesi için hastalığın klinik seyrinin iyi veya kötüye gittiğinin mümkün olduğu kadar erken belirlenmesi gerekir. Eğer kötüye gidiş varsa uygulanan tedavinin değiştirilmesi gerekebilir. Bunun için kültür sonucunu beklemek bazen çok uzun zaman almaktadır. Bu amaçla yapılacak klinik değerlendirmenin yanında laboratuvar desteğine de gereksinim doğabilir. Tablo II'de görüldüğü gibi olgularımızın cins, ağırlık ve gestasyonel yaşları yönünden kıyasladığımızda araştırma gruplarının arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmektedir. Ancak hastalık semptomlarının başlama yaşları yönünden karşılaştırdığımızda Grup II'deki hastalarımızın anlamlı düzeyde küçük olduğu görülmektedir. Semptomlar hayatın ilk 72 saati içinde başlayan sepsislere erken neonatal sepsis denmektedir⁵. Bunlarda hastalık tablosunun daha ağır seyrettiği ve ölüm oranının daha yüksek olduğu kabul edilmektedir⁵. Grup I'deki hastalarımızdan 27 (% 39.1)'ü erken sepsisliken, Grup II'deki hastalarımızın 16 (% 72.7)'i erken sepsisli idi. Bu durumda ilk 72 saatte semptomları başlayan olguların prognozlarının kötü olduğu söylenebilir. Bu bulgularımız diğer araştırmacıların bulgularını desteklemektedir^{5,12,16-20,22}.

Erken başlayan sepsislerdeki kötü prognozun nedeni olarak ileri sürülen çeşitli görüşler arasında en fazla kabul bulanı şudur: Erken neonatal sepsiste bakteriler int-rauterin olarak veya doğum sırasında kolonize olmaktadır ve bunların çoğunluğunda virulans yüksek ve dirençli Gram negatif bakteriler etken olmaktadır. Bu durumda daha ağır bir hastalık tablosu karşımıza çıkmaktadır^{5,18,20,22}.

Bizim serimizde kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların bu yönden incelediğimizde (Tablo IV). Grup I'deki olgularımızın % 25.7'sinde Gram negatif bakteriler üretilirken Grup II'de bu oran % 72.7 olarak belirlenmiştir. Aradaki fark ileri derecede anlamlıdır ($p < 0.001$). Bu bulgu da yukarıdaki görüşü doğrulamaktadır.

Tablo III'de görüldüğü gibi çalışma gruplarını yardımcı laboratuvar bulguları yönünden karşılaştırdığımızda, Grup II'deki hastalarımızın ortalama test pozitiflik puanları 1, 3, 5, 7, 10 ve 15'inci günlerin tümünde anlamlı derecede yüksek bulunmaktadır. Bu da lökositlerde dejeneratif değişikliğe ve sola kaymaya neden olan etkenin devam etmesine bağlanabilir. Diğer bir deyişle hastalığın yoğun antibiyotik tedavisine karşın ağır gidişinin devam ettiği söylenebilir⁷.

Toksik granülasyonun ortaya çıkışı yönünden çeşitli görüşler vardır. Bazı araştırmacılara göre çeşitli ağır enfeksiyonlarda oluşan, stress lökopeni nötrofillerde granüllerin boyanma yoğunluğunu artırmakta ve bunlar da mikroskopta belirgin şekilde görülmektedir^{3,7,23}. Vakuölizasyon ise muhtemelen artmış fagositoz nedeniyle ortaya çıkan fagozomların ve otofajik vakuollerin artmasına bağlanmaktadır^{7,23}.

Tablo: IV
Araştırma Gruplarının Kan Kültürü Sonuçlarının Karşılaştırılması*

	Grup I		Grup II		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Coag. neg. Staph.	29	39.2	2	9.1	31	32.3
Coag.poz. Staph.	24	32.6	3	13.7	27	28.1
Streptococcus pneumoniae	1	1.3	1	4.5	2	2.1
Alfa hemolytic streptococcus	1	1.3	0	0.0	1	1.0
Enterobacter	11	14.9	10	45.5	21	21.9
Pseudomonas aeruginosa	1	1.3	1	4.5	2	2.1
E-Coli	1	1.3	2	9.1	3	3.1
Alcaligenes fecalis	1	1.3	0	0.0	1	1.0
Serratia (Marcescens)	0	0.0	2	9.1	2	2.1
Salmonella thphimurium	5	6.8	1	4.5	6	6.3
Toplam	74	100.0	22	100.0	96*	100.0

* Bazı hastalarda birden fazla kültürde üreme olduğundan toplam kültür sayısı olgu sayısından fazla verilmiştir.

Sola kaymanın nedeni olarak da septik enfeksiyonlar sırasında kemik iliği depolarından periferik verilen nötrofillerin artması ve sonuçta olgunlaşmış formların harcanması ve giderek immatür ve nonsegmente hücrelerin oranının yükselmesi şeklinde açıklanmaktadır^{6,9}.

Trombositopeni de neonatal sepsiste ortaya çıkan artmış yıkıma bağlanmaktadır^{3,10,11}.

Sonuç olarak bu bulgularla neonatal sepsiste hastalık belirtilerinin ilk 72 saatte başlaması, tanı konulduğunda ve sonraki günlerde yukarıda adı geçen testlerden 2 veya daha fazlasının pozitifliğinin kötü prognoza işaret ettiği söylenebilir. Böyle hastalar daha yakın izlemeye alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. GÜNAY, Ü., AFŞİN, İ.E.: Neonatal sepsiste çeşitli ön tanı yöntemlerinin duyarlılıklarının karşılaştırılması. U.Ü. Tıp Fak. Dergisi, 13: 17, 1986.
2. ALISTAIR, G.S., PHILIP, M.B., JEAN, R., HEWITT, B.S.: Early diagnosis of Neonatal Sepsis. Pediatrics, 65: 1036, 1980.
3. ZIPURSKY, A., PÁLKO, J., MILNER, R., AKENZUA, G.I.: The hematology of Bacterial infections in premature infants. Pediatrics, 57: 839, 1976.
4. MANROE, B.L., ROSENFELD, C.R., WEINBERG, A.G., BROWNE, R.: The differential Leukocyte count in the assessment and outcome of early-onset neonatal group B streptococcal disease. J. Pediatr, 91: 632, 1977.
5. GOTOFF, S.P., BEHRMAN, R.E.: Neonatal Septicemia. J. Pediatr, 76: 142, 1970.
6. CHRISTENSEN, R.D., BRADLEY, P.P., ROTHSTEIN, G.: The leukocyte left shift in clinical and experimental neonatal sepsis. J. Pediatr. 98: 101, 1981.

7. LIU, C.H., LEHAN, C., SPEER, M.E., FRENBACH, D.J., RUDOLPH, A.J.: Degenerative changes in Neutrophil: An indicator of Bacterial infection: Pediatrics, 74: 823, 1984.
8. BENUCK, I., DAVID, R.J.: Sensivity of published neutrophil indexes in identifying newborn infants with sepsis. J. Pediatr. 103: 961, 1983.
9. AKENZUA, G.I., HUI, Y.T., MILNER, R., ZUPURSKY, A.: Neutrophil and Band counts in the diagnosis of Neonatal Infections. Pediatrics 54: 38, 1974.
10. CASTLE, V., ANDREW, M., KELTON, J., GIRON, D., JOHNSTON, M., CARTER, C.: Frequency and Mechanism of neonatal thrombocytopenia: J. Pediatr, 108: 749, 1986.
11. CORRIGAN, J.J.: Thrombocytopenia: A laboratory sign of septicemia in infants and children. J. Pediatr, 85: 219, 1974.
12. BOYLE, R.J., CHANDLER, B.D., STONESTREET, B.S., OH, W.: Early identification of sepsis in infants with respiratory distress. Pediatrics, 62: 744, 1978.
13. GÜNAY, Ü., ERALP, Ö., HASAN, P.: Neonatal Sepsis tanısında yardımcı bulgu trombositopeni. XVI. Türk Pediatri Kongresi Tebliğler Kitabı Perinatoloji. Cilt: 1, 1977, s. 393.
14. GÜNAY, Ü., KAÇAR, M., ILDIRIM, İ., ÖZEKE, T.: Sepsis neonatarum: 34 vakanın klinik ve laboratuvar incelenmesi. XV. Türk Pediatri Kongresi Tebliğler Kitabı. 1976, s. 417.
15. GÜNAY, Ü., KAÇAR, M., ÖZEKE, T., ILDIRIM, İ.: Neonatal Sepsis. Review of 15 cases. Med. Bull İstanbul 11: 89, 1978.
16. VAUGHAN, V.C., MC KAY, R.J., BEHRMAN, R.E.: Nelson Textbook of Pediatrics, W.B. Saunders Comp, Philadelphia, Eleventh Edition, London, Toronto, 1979, p. 2059.
17. HARRIS, M., CATHERINE POLIN A., RICHARD, M.D.: Neonatal Septicemia, Pediatr Clin. North Am., 30: 2, 1983.
18. WILSON, H., DAVID, M.D., EICHENWALD, F. HEINZ: Sepsis Neonatarum Pediatr. Clin. North Amer. 21 (3): 571, 1974.
19. KLEIN, O.J.: Infections Diseases of the Fetus and Newborn infant W.B. Saunders Company Philadelphia, 1976, p. 747.
20. PLACZEK, M.M., WHITELAW, A.: Early and late neonatal Septicemia. Arch. Dis. Child. 58: 728, 1983.
21. CARTWRIGHT, G.E.: Diagnostic Laboratory Hematology. Grune and Stratton Newyork and London, 1972.
22. VESIKARI, T., JANAS, M., GRÖNROOS, P.: Neonatal Septicemia Arch. Dis. Child. 60: 542, 1985.
23. WINTROBE, M. MAXWELL: Clinical Hematology. Seventh Edition, PP 1278, Lea and Febiger, Philadelphia, 1974, p. 1278-79.

Doç. Dr. Ünsal GÜNAY
 U.Ü. Tıp Fakültesi
 Çocuk Sağ. ve Hast.
 Anabilim Dalı
 BURSA